

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Linfopenia em doentes submetidos a ventilação mecânica por exacerbação de insuficiência respiratória crónica: estudo prospectivo

Lymphopenia in patients submitted to assisted ventilation due to aggravated chronic respiratory failure: a prospective study

PAULO MARCELINO *, NUNO GERMANO **, ANA GRILO **, LÍGIA FLORA #, SUSAN MARUM *, ANA PAULA FERNANDES *, PALMEIRO RIBEIRO ***,

RESUMO

Objectivo: avaliar e caracterizar a linfopenia em doentes admitidos numa unidade de cuidados intensivos para suporte ventilatório por exacerbação de insuficiência respiratória crónica e eventual relação com a gravidade da doença.

Material e métodos: estudo prospectivo com 6

ABSTRACT

Objectives: Evaluate and characterize lymphopenia in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) for mechanical ventilation due to aggravated chronic respiratory failure and its probable relation to severity.

Material and methods: Prospective study over a

* Assistente Hospitalar de Medicina Interna.

** Interno(a) do Internato Complementar de Medicina Interna.

Interna do Internato Complementar de Pneumologia.

*** Chefe de Serviço de Medicina Interna e Director da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente do Hospital de Curry Cabral.

meses de duração e mais 6 meses de seguimento após alta da unidade. Incluídos 24 doentes, 22 homens, com APACHE II médio de 19,7, 3 dos quais com possibilidade de seguimento após a alta. Foram colhidas análises para determinação das subpopulações linfocitárias na admissão e a cada 7 dias de ventilação mecânica. Excluídos doentes com sinais de infecção ou imunossupressão prévia, à excepção dos corticóides.

Resultados: a linfopenia foi encontrada em 79,2 % dos doentes com depleção de todas as subpopulações linfocitárias sendo mais expressiva a depleção de linfócitos B CD19+. Esta linfopenia não se relacionou com os níveis séricos de cortisol, e apesar de se relacionar com uma maior gravidade clínica não esteve associada a uma maior mortalidade. O registo evolutivo no internamento mostrou tendencialmente uma recuperação da linfopenia.

Conclusões: a linfopenia é frequente em doentes ventilados por exacerbação de doença respiratória crónica. Trata-se de uma linfopenia não selectiva, que recupera ao longo do internamento, mais acentuada ao nível dos linfócitos B CD19+. Estes doentes apresentam índices de gravidade maior mas sem diferenças na mortalidade. O seguimento ambulatorio destes doentes mostrou-se difícil e foi inconclusivo.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (5): 373-381

Palavras-chave: Insuficiência respiratória crónica, ventilação mecânica, linfopenia.

period of 6 months with another 6 months follow-up after ICU discharge. The study included 24 patients, 22 males, with mean APACHE II of 19,7, three of whom with capacity for outpatient follow-up. Lymphocyte subpopulations were determined on admission and every 7 days after mechanical ventilation. Patients with evidence of infection or previous immunosuppression, with the exception of steroids, were excluded from the study.

Results: Lymphopenia was found in 79,2% of patients with depletion of all lymphocyte series, although with greater expression for B lymphocytes CD19+. This depletion showed no relation with serum steroid levels, and although related to greater clinical severity, no correlation was found with mortality. Lymphocyte values recovered progressively during admission.

Conclusions: Lymphopenia is frequent among ventilated patients with chronic respiratory exacerbation. It's a non-selective depletion, more evident with CD19+ B lymphocytes. These patients present higher severity scores but no difference in mortality. Outpatient follow-up was difficult and inconclusive.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (5): 373-381

Key-words: Chronic respiratory insufficiency, mechanical ventilation, lymphopenia.

INTRODUÇÃO

A linfopenia selectiva de subpopulações de linfócitos está habitualmente associada a infecções por vários agentes infecciosas, dos quais se destacam vírus da imunodeficiência humana (VIH), *human T-cell leukemia virus* (HTLV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite B (HBV), vírus

de Epstein-Barr (EBV), o *Mycobacterium tuberculosis* e fungos¹. Pode associar-se ainda a patologias neoplásicas, auto-imunes e a tratamento com fármacos imunossupressores, em particular corticosteróides.

O seu significado clínico permanece duvidoso, embora a redução da subpopulação de linfócitos T CD4⁺ possam conduzir a estados de imunossu-

pressão grave que propiciam o aparecimento de infecções oportunistas. As anomalias mais selectivas podem igualmente relacionar-se com as infecções ou estados inflamatórios mencionados, ou ocorrer sob formas idiopáticas².

Os autores verificam que a linfopenia absoluta é frequente nos doentes internados e sujeitos a ventilação mecânica por exacerbações de insuficiência respiratória crónica numa unidade de cuidados intensivos polivalentes (UCIP).

O presente estudo teve como objectivo determinar a prevalência de linfopenia em doentes submetidos a ventilação mecânica por exacerbação de insuficiência respiratória crónica na UCIP, identificar uma possível etiologia da linfopenia (secundária à terapêutica com corticóides ou a infecções concomitantes), verificar se existe associação entre a linfopenia e a gravidade (funcional) da doença e se pode constituir um marcador de prognóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram seleccionados doentes internados numa unidade de cuidados intensivos durante um período de 6 meses, admitidos por agudização de insuficiência respiratória crónica. A presença de doença pulmonar crónica foi avaliada pela história clínica e pelas características da gasimetria ($\text{Pa CO}_2 > 50$ mmHg ou HCO_3^- superior a 30 mEq/L). Considerou-se descompensação a presença de acidemia de causa respiratória com $\text{pH} < 7,25$. Foram excluídos os doentes com diagnóstico prévio de doenças imunossupressoras (doenças auto-imunes de acordo com serologias para os auto-anticorpos, infecção pelos vírus da imunodeficiência humana – VIH 1 e 2 e pelos vírus das hepatites virais B e C, doença neoplásica conhecida na altura do estudo, submetidos a terapêuticas com imunossuppressores, excepto corticoterapia, e todos os doentes com evidência de infecção na admissão, considerando-se para o efeito imagens de condensação na

radiografia do tórax, presença de febre ou leucocitose superior a 10 000 células por cc^3 . A linfopenia grave foi definida como uma contagem de linfócitos inferior a 900 linfócitos por centímetro cúbico.

De um total de 32 doentes, foi possível incluir no estudo 24, sendo dos restantes 5 excluídos por não cumprimento do protocolo de estudo e 3 por presença de pneumonia.

Para a caracterização da amostra, avaliou-se a gravidade clínica dos doentes internados utilizando o *score* APACHE II, determinou-se a repercussão funcional da doença-base através de parâmetros gasimétricos (PaCO_2 , PaO_2 , e HCO_3^- na admissão e no fim do internamento), a duração do suporte ventilatório e do internamento, bem como o resultado final (falecidos ou transferidos). Todos os doentes estudados foram ventilados invasivamente em modalidades controladas por volume, sendo o desmame progressivo efectuado com recurso a modalidades ventilatórias assistidas, em que o PEEP máximo encontrado foi de 4 cmH_2O . O total de doentes foi separado em dois grupos: grupo A, constituído por doentes com linfopenia na avaliação inicial, e grupo B, constituído por doentes sem linfopenia. A caracterização dos doentes estudados pode ser consultada no Quadro I.

O protocolo de estudo analítico foi realizado no primeiro dia e no último dias de internamento na UCI e a cada 7 dias de internamento, caso este se prolongasse. Seis meses após a alta e por um período de 6 meses (6 a 12 meses após a alta dos doentes), foram convocados os doentes inicialmente envolvidos para repetição de protocolo analítico. Este consistiu na determinação do valor absoluto de linfócitos e das populações linfocitárias T, B, *natural killer* (NK) e subpopulações linfocitárias CD4 e CD8, cortisol, proteína C reactiva (PCR). No primeiro dia foi ainda realizado o teste intradémico de tuberculina (teste de Mantoux), determinadas serologias para hepatites víricas (B e C), VIH1 e VIH2, citomegalovírus, vírus Epstein Barr e vírus Herpes simplex 1 e 2.

QUADRO I

Dados gerais dos doentes estudados, separados por grupos de doentes com e sem linfopenia.
Os valores de PaO₂ e PaCO₂ são os da última avaliação no internamento

	TOTAL DE DOENTES	GRUPO A DOENTES COM LINFOPENIA	GRUPO B DOENTES SEM LINFOPENIA	<i>p</i>
LINFÓCITOS (células/mm ³), média e dp	756 / 430	557,1 / 199	1401 / 346	-
IDADE (anos), média e dp	70 / 28	68 / 10	72 / 16	-
SEXO (M/F), n	22/4	18/1	4/3	-
DURAÇÃO DO INTERNAMENTO (dias), média e dp	12,9 / 13,9	11,4 / 14,3	12,9 / 13,9	> 0,05
TEMPO MÉDIO DE VENTILAÇÃO (dias), média e dp	11,1 / 12,5	10,4 / 13,6	6,35 / 4,4	> 0,05
APACHE II, média e dp	19,7 / 7,5	19,5 / 6,6	18 / 10,3	> 0,05
PaO ₂ (mmHg), média e dp	73,7 / 10,3	75,75 / 11	68,61 / 13	> 0,05
PaCO ₂ (mmHg), média e dp	53,9 / 12,8	55,2 / 12	49,7 / 15,5	> 0,05
HCO ₃ ⁻ (mEq/L), média e dp	34,38 / 5,7	34,9 / 6,2	33,6 / 4,5	> 0,05
PCR (mg/dl), média e dp	4,5 / 5,8	4,3 / 5,5	5 / 10,3	> 0,05
CORTISOL (µg/dl), média e dp	23,2 / 17,4	23,2 / 16,8	23,3 / 21	> 0,05
CORTICOTERAPIA (nº de doentes), n	20	14	6	> 0,5
ÓBITOS, n	1	1	0	

dp, desvio padrão; mm³, milímetros cúbicos; mmHg, milímetros de mercúrio; mEq/l, miliequivalentes por litro; mg/dl, miligramas por decilitro; µg/dl, microgramas por decilitro.

A imunofenotipagem das populações e subpopulações linfocitárias foi efectuada por citometria de fluxo em citómetro EPICS XL-MCL(Beckman/Coulter, Izasa-Portugal). Após incubação com anticorpos monoclonais fluores-

ceinados, as amostras lisadas foram lidas no citómetro, tendo sido adquiridas 5000 células no gate dos linfócitos. Os anticorpos monoclonais utilizados foram CD8FITC/CD4RPE/CD3RPECy5, CD19RPECy5, CD16RPE

(DAKO, Labometer-Portugal), NKH1RD1, TetraChrome CD45/CD3/CD4/CD8 e CD45/CD8CD1/CD56 (Beckman/Coulter, Izasa-Portugal).

Os níveis séricos do cortisol e da proteína C-reativa (CRP) foram efectuados por nefelometria (nefelómetro- BNII-Dade Behering). O teste de Mantoux foi efectuado através da injeção intradérmica de 2 U de PPD (PPD RT 23 SSI, fabricado por Statens Serum Institute, Dinamarca) e a leitura realizada às 48 horas, considerando-se prova positiva se a zona de induração ultrapassasse os 5mm.

A análise dos doentes incluídos no estudo foi realizada de acordo com a separação dos doentes nos grupos já referidos. Foi avaliada a existência de relação entre os seguintes parâmetros: linfopenia e a presença de insuficiência supra-renal (definida por um cortisol sérico inferior a 25 mcg/dL), entre a linfopenia e a terapêutica com corticóides (sistémicos e inalados), entre a presença de linfopenia e a gravidade clínica (aferida pelo índice de APACHE II superior ou inferior a 20, pela retenção de CO₂ na gasimetria arterial superior ou inferior a 50 mmHg, níveis séricos de bicarbonatos superiores ou inferiores a 30 mEq/l e necessidade de suporte ventilatório). A relação entre a linfopenia e o prognóstico foi estabelecida em relação aos óbitos ocorridos e aos dias de internamento

Foi ainda avaliada a redução do número absoluto e relativo das subpopulações de linfócitos (CD3, CD4, CD8 e CD19) em cada um dos grupos de estudo.

Nos doentes em que foi possível a repetição de análises, foi registada a evolução da contagem dos linfócitos totais e respectivas subpopulações (diminuição, aumento ou mesmo normalização da contagem).

Utilizou-se um método estatístico não paramétrico (teste de Wilcoxon) para análise dos parâmetros referidos, com excepção da corticoterapia onde se utilizou o método de qui-quadrado (X^2), considerando-se significativo do ponto de vista clínico um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A média global dos linfócitos foi apenas de 756 células/mm³ (Quadro II), tendo-se constatado que dos vinte e quatro doentes incluídos no estudo dezoito apresentavam linfopenia. Destes, dezasseis fizeram um segundo doseamento de linfócitos e populações linfocitárias e sete fizeram três doseamentos. Houve uma elevação do valor absoluto dos linfócitos na maioria dos doentes, sendo a média dos linfócitos no terceiro doseamento de 951,75 céls/mm³ (Fig. 1).

Nos doentes com linfopenia na admissão (grupo A) verificou-se uma depleção de todas as populações linfocitárias com valores percentuais inferiores ao normal, sendo maior a diminuição nos linfócitos CD19+. Analisando as restantes populações linfocitárias, um terço dos doentes apresentaram valores inferiores ao limite inferior do normal no primeiro doseamento, tendo ocorrido uma recuperação no 2.º e 3.º doseamento (Fig. 2).

Nos doentes sem linfopenia na admissão (grupo B), verificou-se predominantemente uma redução de linfócitos CD3+, CD4+ e CD8+, poupando as células NK e linfócitos CD19+ (Fig. 3). Houve igualmente uma recuperação das populações ao longo do internamento, com a maioria dos doentes

QUADRO II

Determinação dos linfócitos e populações linfocitárias na admissão

	Média e dp
Linfócitos (cels/mm ³)	756 +/- 430
LT CD3+ (%)	63 % +/- 18
LT CD4+ (%)	42 % +/- 14
LT CD8+ (%)	23 % +/- 11
Índice CD4/CD8	2,5% +/- 2,5
LT CD19+ (%)	9,8% +/- 6,2
NK (%)	15% +/- 11

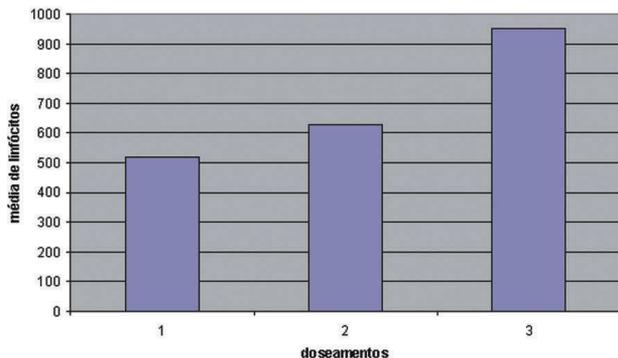


Fig. 1 — Evolução da contagem de linfócitos ao longo do internamento. Cada coluna corresponde a um doseamento; os valores são médios e em células por centímetro cúbico.

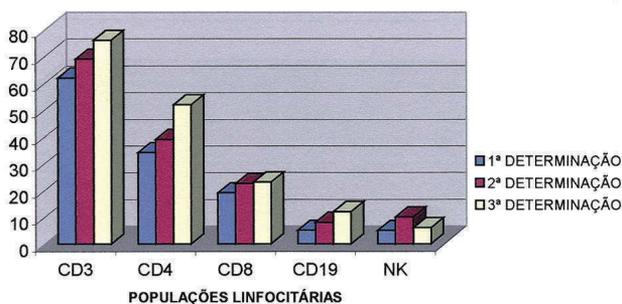


Fig. 2 — Evolução da mediana das populações linfocitárias ao longo do internamento nos doentes com linfopenia em percentagem relativa ao total de linfócitos (valores normais: LT CD3⁺ de 64% a 79%, LT CD4⁺ de 39% a 53%, LT CD8⁺ de 21% a 30%, LT CD19⁺ de 9% a 18%, NK de 6% a 19%).

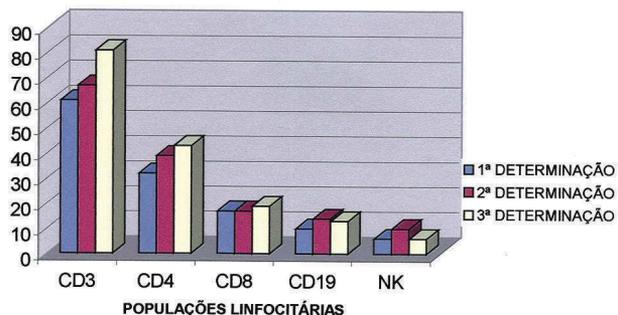


Fig. 3 — Evolução da mediana das populações linfocitárias ao longo do internamento nos doentes sem linfopenia. Valores em percentagem relativa ao total de linfócitos (valores normais: LT CD3⁺ de 64% a 79%, LT CD4⁺ de 39% a 53%, LT CD8⁺ de 21% a 30%, LT CD19⁺ de 9% a 18%, NK de 6% a 19%).

a normalização os valores ao 3.º doseamento excepto nos linfócitos CD8⁺.

Comparando a gravidade clínica de acordo com os critérios previamente definidos, no grupo de doentes com linfopenia (grupo A) verificou-se que o *score* de APACHE II é mais elevado, registou-se uma retenção de CO₂ mais acentuada e um nível de bicarbonato sérico mais elevado. O tempo de ventilação mecânica foi igualmente superior nos doentes com linfopenia. No entanto, apesar da maior gravidade clínica, estas variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa com o grupo B ($p > 0,05$), traduzindo-se numa demora média de internamento sobreponível (Quadro I).

A determinação do cortisol sérico demonstrou que 13 doentes apresentavam um valor superior a 25 µg/dl, estando 11 destes doentes a fazer corticoterapia.

O tratamento com corticóides estava a ser realizado em 73% dos doentes do grupo A e em 86% dos doentes do grupo B, não se registando, portanto, qualquer associação entre o uso de corticóides (inalados ou sistémicos) e a presença de linfopenia ($\chi^2=0,58, p>0,5$).

A prova da tuberculina foi negativa em todos os doentes.

Dos 24 doentes inicialmente envolvidos, foi possível contactar apenas 10. Destes, 4 tinham entretanto falecido e a reavaliação analítica só foi possível nos restantes 3.

A evolução clínica ao fim de 6 meses mostrou a ocorrência de um maior número de óbitos no grupo de doentes com linfopenia, embora a aplicação do teste estatístico seja problemática devido ao reduzido número de doentes que foi possível avaliar nesta altura.

Das serologias para vírus responsáveis por linfopenias foram positivas as serologias para HSV e EBV respectivamente em 6 e 2 doentes (IgG sem elevação do título em segunda determinação).

DISCUSSÃO

O estudo apresentado permitiu identificar uma percentagem significativa de doentes com linfopenia entre os admitidos numa UCI por exacerbação de insuficiência respiratória crónica. Aquela não se associou ao uso de corticóides e relacionou-se com uma maior gravidade clínica dos doentes, embora sem repercussão sobre outros indicadores, tais como dias de internamento, dias de ventilação ou óbitos.

Em relação às subpopulações de linfócitos existiu uma depleção generalizada, no entanto, mais pronunciada dos linfócitos B CD19+ nos doentes com linfopenia.

A ocorrência de linfopenia, apesar de afectar mais selectivamente alguns subtipos celulares, não se associou à presença de infecções oportunistas, pelo que não nos parece possível classificar esta como depleção idiopática, que é definida pela Organização Mundial de Saúde como contagem absoluta de linfócitos T CD4+ <300 em pelo menos duas determinações, uma percentagem de células CD4+ <20% em doentes com infecções oportunistas e seronegativos para VIH³. Esta depleção idiopática foi reconhecida há mais de 10 anos, conforme relatos da literatura^{4,5}.

Factores a ter em conta na análise da variabilidade da contagem dos linfócitos são a variação sazonal da contagem absoluta dos linfócitos CD4+ e CD8+, com variações que chegam a atingir os 13 % semanalmente, incluindo variações significativas da contagem das subpopulações CD4 e CD8 e respectiva relação^{6,7}. Contudo, as contagens médias são relativamente estáveis se forem considerados períodos de 2 ou 5 anos⁸. De entre as drogas que podem afectar a contagem de linfócitos e respectivas subpopulações, destacam-se os anti-retrovirais, as cefalosporinas, os agentes citostáticos, a nicotina e os esteróides^{9,10}. A tuberculose é outra doença que se relaciona com defeitos da imunidade celular graves, que podem predispor a ocorrência da infecção. Contudo, existem na

literatura relatos suficientes que demonstram que formas graves desta doença infecciosa podem estar associadas a depleções transitórias de subpopulações de linfócitos, que recuperam após tratamento adequado e cura clínica¹¹⁻¹³.

Poucos estudos disponíveis na literatura estudaram este fenómeno na situação específica que os autores descrevem, embora já seja possível encontrar relatos de trabalhos recentes, com os quais se faz de seguida uma análise comparativa de dados.

Num outro contexto e numa população constituída por doentes em sépsis, os dados apresentados são muito semelhantes ao estudo prospectivo de Hotchhiss *et al*¹⁴, que encontrou uma redução marcada de células CD4+ e de linfócitos B em 62 doentes críticos internados em unidades de cuidados intensivos. Neste estudo verificou-se a associação da depleção de células CD4+ e de linfócitos B CD19+ com quadros sépticos graves e com maior mortalidade. O mecanismo implicado na linfopenia foi a apoptose celular que pode resultar da activação do receptor que precede a activação da caspase-8 ou da via mitocondrial que precede a activação da caspase-9. No presente estudo, a elevação dos linfócitos e em particular a elevação das células CD4+ acompanharam a boa evolução clínica dos doentes. Numa outra publicação recente que incidiu sobre doentes em sépsis, Le Tulzo *et al* não encontraram qualquer relação entre a depleção de linfócitos CD4+ e a apoptose celular, atribuindo esta quebra a factores da microcirculação, mas com boa correlação com o curso clínico da doença¹⁵. Estes achados contrastam claramente com os dados de Moser *et al*, que, em doentes sépticos, descrevem mecanismos de apoptose celular como responsáveis pela depleção deste tipo de células¹⁶.

Contudo, convém recordar que os doentes envolvidos no estudo apresentado não tinham critérios de infecção, em particular respiratória, coexistindo o *stress* do internamento e da ventilação mecânica.

Foi já identificado um predomínio de linfócitos CD8⁺ na árvore brônquica de doentes com DPCO, que contrasta com o predomínio de CD4 nos doentes com asma, o que permite especular sobre a imunologia específica associada a estas doenças. Esta infiltração linfocitária pode persistir mesmo após a interrupção dos hábitos tabágicos, o que poderá indicar a perpetuação de um estado inflamatório local. A presença em número elevado de células *natural killer*, com relação directa com a evolução clínica da doença, coloca também a possibilidade de esta situação se relacionar com um estímulo antigénico de natureza infecciosa e recorrente¹⁷. Qualquer destes trabalhos não verificou as características das populações linfocitárias no sangue periférico.

Detectámos 2 trabalhos que abordam a ocorrência de linfopenia ou depleção de linfócitos CD4⁺ em doentes com patologia pulmonar crónica, embora com algumas diferenças nos objectivos e concepção do estudo.

O primeiro, de Subra e col¹⁸, avaliou a incidência de linfopenia em 58 doentes com silicose pulmonar, descrevendo neles uma contagem baixa de todas as subpopulações de linfócitos avaliadas (CD4⁺, CD8⁺, relação CD4⁺/CD8⁺ e NK), a par de uma presença anormalmente elevada de anticorpos anti-nucleares.

No segundo, de Matsuyama¹⁹ e col, avaliaram de forma prospectiva 108 doentes com critérios de doença pulmonar crónica obstrutiva, encontrando em 15,5 % deles uma contagem de linfócitos CD4⁺ inferior a 400 em mais de duas análises, sendo que em 3 deles identificaram patologias que podem reduzir o número absoluto de linfócitos CD4⁺ (neoplasia). Estes autores associaram a baixa contagem de linfócitos CD4⁺ a níveis mais baixos de albumina sérica, a uma repercussão mais grave da doença em termos funcionais avaliada pela gasimetria (os doentes com CD4⁺ < 400/mm³ apresentavam em média uma PaO₂ mais baixa e uma PaCO₂ mais elevada) e a uma maior mortalidade.

Outros estudos abordam de forma mais genérica a questão da redução selectiva dos linfócitos CD4⁺ e merecem referência, visto que a contagem absoluta de linfócitos referida seja substancialmente diferente da contagem por nós encontrada. Em indivíduos seronegativos para VIH ou hepatites virais, mas com comportamento de risco (homossexuais e toxicodependentes), verificaram-se contagens absolutas de linfócitos que variaram entre os 1450 e os 2470. Na descrição de casos de depleção selectiva, idiopática de linfócitos CD4⁺ de O'Brian e col, a linfopenia foi detectada em 14,5 % de um total de 308 doentes com hemofilia, detectando 6 doentes com critérios de depleção idiopática de linfócitos CD4⁺, salientando-se que 4 destes apresentavam doença hepática crónica conhecida. Em qualquer destes estudos, as contagens de linfócitos CD4⁺ descritas pelos diversos autores não são tão baixas como as observadas no presente estudo.

Outras situações que podem alterar a relação das subpopulações de linfócitos são a idade, a raça, as variações sazonais e o *stress* físico.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nos critérios de inclusão dos doentes não nos foi possível uma melhor caracterização da doença pulmonar de base, que teria sido definida pela realização de provas funcionais respiratórias. Este aspecto deve-se à particularidade da admissão destes doentes na UCI, com carácter de urgência.

Não foi possível cumprir com rigor absoluto o desenho do estudo. Um seguimento mais eficaz teria elucidado melhor a questão da persistência da linfopenia e da sua eventual relação com um pior prognóstico. Contudo, a maioria dos contactos posteriores, baseados no registo de moradas dos doentes, revelaram-se infrutíferos.

CONCLUSÕES

Apesar de o estudo ter detectado e caracterizado a linfopenia em doentes admitidos para ventilação mecânica numa UCIP por exacerbação de insuficiência respiratória crônica, não foi possível encontrar a causa da mesma nem a sua associação a um pior prognóstico. Verificou tratar-se de uma linfopenia absoluta com comportamento similar das populações linfocitárias, embora mais marcada dos linfócitos B CD19+. Dos doentes em que foi possível fazer a avaliação seriada dos valores de linfopenia, houve uma melhoria desta, embora o número de doentes com seguimento mais prolongado seja reduzido. A redução do número de linfócitos nos doentes estudados não se associou à corticoterapia ou aos níveis séricos de cortisol.

Correspondência para:

Paulo Marcelino
Hospital Curry Cabral, Unidade de Cuidados Intensivos
Rua da Beneficência, 8
1069-166 Lisboa
E-mail: marcelinop@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA

1. LAURENCE J. T-cell subsets in health, infectious diseases, and idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia. *Ann Int Med* 1993;119:55-62.
2. SPIRA T, JONES BM, NICHOLSON JKA, et al. Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia – an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections. *N Eng J Med* 1993;328:386-92.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Unexplained severe immunosuppression without evidence of HIV infection. *WHO Wkly Epidem Rec* 1992;42:309-11.
4. SMITH DK, NEAL JJ, HOLMBERG SD, et al. Unexplained opportunistic infections and CD4⁺ lymphocytopenia without HIV infection – an investigation of cases in the United States. *N Eng J Med* 1993;328:373-79.
5. DUNCAN RA, VON REYN F, ALLIEGRO G, et al. Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia – four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Eng J Med* 1993;328:393-8.
6. STATLAND BE, WINKEL P. Physiological variability of leukocytes in healthy subjects. In Koepke JA; ed. *Differential Leukocyte counting*. Stokie, Illinois: College of American Pathology 1978:23-38.
7. ROOD Y, GOULMY E, BLOKLAND E, et al. Month-related variability in immunological test results: implication for immunological follow-up studies. *Clin Exp Immunol* 1991;86:349-54.
8. BOFFIL M, JANOSSY G, LEE CA, et al. Laboratory control values for CD4 and CD8 T lymphocyte. *Clin Exp Immunol* 1992;88:243-52.
9. STEIN DS, KORVIK JA, VERMUND SH. CD4⁺ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992;165:352-63.
10. TOLLERUD DJ, CLARK JW, BROWN CM, et al. The effects of cigarette smoking on T-cell subsets. A population-based survey of healthy Caucasians. *Am Rev Resp Dis* 1989;139:1446-51.
11. TURRET GS, TELZAK EE. Normalization of CD4⁺ T-lymphocyte depletion in patients without HIV infection treated for tuberculosis. *Chest* 1994;105:1335-37.
12. JONES B, OO M, TAIKWEL E, et al. CD4 cell counts in human immunodeficiency virus-negative patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:988-91.
13. DIELI F, FRISCIA G, DI SANO C, et al. Sequestration of T lymphocytes to body fluids in tuberculosis: reversal of anergy following chemotherapy. *J Infect Dis* 1999;180:225-8.
14. HOTCKISS R, TINSLEY K, SWANSON P et al. Sepsis-Induced Apoptosis Causes Progressive Profound Depletion of B and CD4⁺ T Lymphocytes in Humans. *The Journal of Immunology* 2001, 166: 6952 – 63.
15. LE TULZO Y, PANGAULT C, GACOUIN A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock* 2002;18:487-94
16. MOSER RG, BRUNNER KC, HAIJACKL M, et al. Susceptibility to programmed cell death in T-lymphocytes from septic patients : a mechanism for lymphopenia and Th2 predominance. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:840-6.
- 17.
18. SUBRA JF, RENIER G, TOLLIS F, et al. Lymphopenia in occupational pulmonary silicosis with or without autoimmune disease.. *Clin Exp Immunol* 2001;126:540-4
19. MATSUYAMA W, MIZOGUCHI A, HAMASAKI T, et al. Idiopathic CD4⁺ T-lymphocytopenia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Intern Med* 1999;38:71.